



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 181 287** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/495, A 61 P 25/24**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97110083/14, 18.06.1997

(24) Дата начала действия патента: 18.06.1997

(30) Приоритет: 19.06.1996 EP 96201703.4

(43) Дата публикации заявки: 27.05.1999

(46) Дата публикации: 20.04.2002

(56) Ссылки: EP 0431663 A1, 12.06.1991. EP
0436252 A1, 10.07.1991.

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
АКЦО НОБЕЛЬ Н.В. (NL)

(72) Изобретатель: НИККОЛЬСОН Виктор Йоханнес
(NL)

(73) Патентообладатель:
АКЦО НОБЕЛЬ Н.В. (NL)

(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) КОМБИНАЦИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ,
СТРАДАЮЩИХ ДЕПРЕССИЕЙ

(57)
Изобретение может быть использовано в
медицине для лечения пациентов,
страдающих депрессией. Предложена
комбинация, включающая мirtазапин или его
фармацевтически приемлемую соль и один
или несколько селективных ингибиторов
обратного захвата серотонина или их
фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтическая композиция включает
комбинацию указанных компонентов и один
или более фармацевтически приемлемых
носителей. Способ лечения пациентов от
депрессии осуществляется введением
терапевтически эффективного количества
комбинации или композиции. 3 с. и 4 з.п.
ф-лы.

RU 2 181 287 C2

RU 2 181 287 C2

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим мirtазапин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), к упаковке, содержащей дозировки, включающие мirtазапин и SSRI, а также к способу лечения пациентов, страдающих депрессией.

Депрессия является хроническим заболеванием, которым страдают люди всех возрастов. Хотя существует множество эффективных антидепрессантов, современные средства лечения часто неадекватны и не приносят желаемого результата примерно в одной трети случаев. Среди имеющихся в настоящее время различных классов антидепрессантов наиболее эффективными являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI). У SSRI сильно преобладает ингибирование обратного захвата 5HT над ингибированием обратного захвата норадреналина. SSRI появились в начале 60-х годов, а SSRI зимелидин был первым лекарством, поступившим в продажу. Другими SSRI, доступными на рынке лекарств или находящимися в стадии разработки, являются, например, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, церикламин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, сертрапин, пароксетин и литоксетин. Хотя SSRI рекламировались как новое крупное достижение вследствие их благоприятного профиля действия по сравнению с классическими антидепрессантами, которые им предшествовали, считается, что SSRI имеют много неблагоприятных побочных эффектов. Это обстоятельство часто мешает использованию SSRI для лечения депрессии. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что в субпопуляции пациентов с меланхолической депрессией SSRI могут даже уступать другим антидепрессантам. Наиболее очевидными побочными эффектами SSRI являются головная боль, тошнота, подавление аппетита и расстройства половых функций, такие как аноргазмия и утрата либидо. Эти побочные эффекты в виде расстройств половой функции могут легко помешать длительному выполнению пациентом назначений врача.

В настоящее время обнаружено, что введение мirtазапина, который является одним из самых современных антидепрессантов и описан в патенте США 4 062 848, способно предотвратить или, по крайней мере, значительно уменьшить побочные эффекты, которые наблюдаются при приеме SSRI.

Данная находка тем более удивительна, поскольку мirtазапин и SSRI имеют много общих свойств. Подобно SSRI мirtазапин обладает низким сродством к мускариновым холинергическим рецепторам, носителю захвата норадреналина и альфа-1 адренергическим рецепторам. Помимо этого оба они стимулируют высвобождение серотонина. В противоположность SSRI мirtазапин не ингибирует нейрональный насос захвата серотонина. Наиболее важным побочным эффектом лечения мirtазапином является сонливость. Дополнительным преимуществом настоящего изобретения является то, что SSRI ослабляют побочные эффекты мirtазапина, когда они вводятся

оба. Настоящее изобретение, таким образом, касается введения антидепрессантов двух различных классов, каждый из которых уменьшает побочные эффекты другого. Далее было обнаружено, что оба лекарства взаимно усиливают свою эффективность как антидепрессанта. Как следствие, SSRI, если их вводить с мirtазапином, можно использовать для большего количества пациентов при сохранении или усилении терапевтического эффекта.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящее изобретение обеспечивает комбинацию, включающую мirtазапин или его фармацевтически приемлемую соль и один или более SSRI или их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно, один SSRI. Наиболее предпочтительно, эта комбинация включает мirtазапин и какой-то SSRI. Подобные комбинации в настоящем документе могут упоминаться как комбинации согласно изобретению.

Следует заметить, что соединения комбинации могут вводиться одновременно, или в составе одной, или в разных фармацевтических препаративных формах, или последовательно. Если они вводятся последовательно, интервал времени между введениями не должен быть таким, чтобы утрачивалось преимущество совместного эффекта двух активных ингредиентов.

Подходящие соли включают соли присоединения кислот, например, хлористоводородной, фумаровой, малеиновой, лимонной или янтарной кислот, которые здесь упоминаются только для примера и не подразумевают какого-либо ограничения.

Следует принять во внимание, что мirtазапин, SSRI и их соли могут иметь один или более хиральных центров и существовать в форме стереоизомеров, включая диастереомеры и энантиомеры. Настоящее изобретение включает в свой объем вышеупомянутые стереоизомеры, а также каждый из отдельных (R) и (S) энантиомеров этих соединений и их солей практически свободными, т.е. связанными менее чем с 5%, предпочтительно, менее чем с 2%, особенно, менее чем с 1% другого энантиомера, а также смеси этих энантиомеров в любых пропорциях, включая рацемические смеси, содержащие практически равные количества двух энантиомеров.

Настоящее изобретение также обеспечивает комбинации согласно изобретению для использования в терапии, более конкретно, в терапии или профилактике депрессии.

Далее изобретение включает использование комбинаций согласно изобретению для производства лекарственного средства, обладающего антидепрессантной активностью с минимальными побочными эффектами. Настоящее изобретение обеспечивает также использование мirtазапина для производства лекарственного средства для одновременного или последовательного введения с одним или более SSRI с целью лечения депрессии. Следует принять во внимание, что SSRI можно использовать в производстве вышеупомянутого лекарственного средства для одновременного

или последовательного введения с мirtазапином.

Настоящее изобретение включает также использование мirtазапина и SSRI для производства лекарственных средств, обладающих антидепрессантной активностью и не вызывающих головной боли, тошноты, подавления аппетита или расстройств половых функций.

Настоящее изобретение включает также способ лечения животных, например, млекопитающих, включая человека, страдающего депрессией, который включает введение эффективного количества комбинации согласно изобретению.

Способ настоящего изобретения подходит для всех SSRI. Например, мirtазапин или его фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с флуоксетином, флувоксамином, циталопрамом, церикламином, фемоксетином, сертралином, пароксетином, ифоксетином, цианодотиепином и литоксетином или с их фармацевтически приемлемыми солями. Предпочтительны комбинации мirtазапина с одним или более из следующих препаратов: флуоксетином, флувоксамином, циталопрамом, сертралином и пароксетином. Предпочтительна комбинация мirtазапина или его фармацевтически приемлемой соли с флуоксетином или его фармацевтически приемлемой солью. Наиболее предпочтительна комбинация мirtазапина с флуоксетином.

Количество комбинации мirtазапина (или его фармацевтически приемлемой соли) и SSRI (или его фармацевтически приемлемой соли), которое требуется для получения эффективного действия, будет, разумеется, варьироваться и в конечном итоге подбирается по усмотрению лечащего врача. Факторы, которые следует учитывать, включают способ введения и характер композиции, вес тела животного, возраст и общее состояние, а также природу и тяжесть заболевания, требующего лечения.

В общем подходящая доза мirtазапина или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет в пределах от 0,01 до 30 мг на килограмм веса тела пациента в день, предпочтительно, в пределах от 0,1 до 5 мг на килограмм веса тела в день и, наиболее предпочтительно, в пределах от 0,3 до 1,0 мг на килограмм веса тела в день.

В общем подходящая доза SSRI или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку будет находиться в пределах от 0,01 до 50 мг на килограмм веса тела пациента в день, предпочтительно, в пределах от 0,1 до 3 мг на килограмм веса тела в день. В случае флуоксетина подходящая доза будет находиться в пределах от 0,01 до 10 мг на килограмм веса тела пациента в день, предпочтительно, в пределах от 0,1 до 1 мг на килограмм веса тела в день.

Если не указано иное, все веса активных ингредиентов вычисляются в расчете на лекарство само по себе. Желательную дозу предпочтительно разделяют на две, три, четыре, пять или более субдоз, которые вводят с соответствующими интервалами в течение дня. Эти субдозы можно вводить в виде дозированных лекарственных форм,

например, содержащих от 5 до 50 мг, предпочтительно, 10 мг мirtазапина. SSRI можно вводить в виде дозированных лекарственных форм, содержащих от 10 до 100 мг, предпочтительно, от 10 до 50 мг. Флувоксамин удобно вводить в виде дозированных лекарственных форм, содержащих от 50 до 100 мг, пароксетин - в виде дозированных форм 20 мг и сертралин - 50 мг. В случае флуоксетина обычная дозированная форма содержит 20 мг.

Компоненты комбинации, которые могут упоминаться как активные ингредиенты, можно вводить с целью лечения животному, например, млекопитающему, включая человека, обычным способом.

Хотя активные ингредиенты комбинации можно вводить пациенту в виде необработанного химического вещества, предпочтительно представлять их в виде фармацевтически готовой препаративной формы. Фармацевтические композиции согласно изобретению включают активные ингредиенты (т.е. комбинацию мirtазапина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более SSRI или их фармацевтически приемлемых солей) вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями и, необязательно, другие терапевтические агенты. Носитель (носители) должны быть приемлемыми с точки зрения их совместимости с остальными ингредиентами композиции и не причинять вреда пациенту. В случае, когда отдельные компоненты комбинации вводят отдельно, обычно каждый из них представлен в виде готовой фармацевтической формы композиции.

Подходящие формы представлены формами, удобными для перорального, ректального, назального (включая трансдермальный, трансбуккальный и сублингвальный), вагинального или парентерального (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный и внутрикожный) введения. Эти композиции могут быть изготовлены любым из известных в фармацевтике способов, например, с помощью способов, описанных Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. особенно часть 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture). Такие способы включают стадию сочетания активного ингредиента с носителем, который содержит один или более вспомогательных ингредиентов. Подобные вспомогательные ингредиенты включают известные в фармацевтике агенты, такие как наполнители, связующие агенты, разбавители, разрыхлители, смазывающие агенты, красители, вкусовые агенты и смачивающие агенты.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме дискретных единиц, таких как пилюли, таблетки или капсулы, содержащие заданное количество активного ингредиента каждая, в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии. Активный ингредиент также может быть представлен в форме болуса или пасты или может помещаться в липосомы.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в форме

суппозитория или клизмы.

Для парентерального введения подходящие композиции включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций. Эти композиции могут помещаться в контейнеры, содержащие одну или множество доз, например в запечатанные флаконы или ампулы, и могут храниться в лиофилизированном состоянии (высушенном замораживанием), что в дальнейшем перед употреблением требует лишь добавления стерильного жидкого носителя, например воды.

Композиции, подходящие для введения путем ингаляции через нос, включают тонкодисперсные порошки или аэрозоли (туманы), которые могут генерироваться посредством дозирующих аэрозольных упаковок под давлением, распылителей или инсуффляторов.

Настоящее изобретение также включает способ изготовления фармацевтической композиции, который включает сочетание комбинации мirtазапина (или его фармацевтически приемлемой соли) и одного или более SSRI (или их фармацевтически приемлемых солей) с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

В одном из вариантов практического осуществления настоящего изобретения смесь мirtазапина и одного или более SSRI может быть представлена как фармацевтическая композиция в виде дозированной лекарственной формы, например, в форме таблетки, пилюли, капсулы и т.п. Подобные лекарственные формы известны, и, как описано, например, в Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. особенно часть 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture), эти вещества могут быть спрессованы в твердые дозированные единицы, такие как пилюли, таблетки, или помещены в капсулы или суппозитории.

С помощью фармацевтически приемлемых жидкостей эти соединения могут также применяться в виде препарата для инъекций в форме раствора, суспензии, эмульсии или в форме аэрозоля (спрея), например, назального аэрозоля.

Для изготовления дозированных единиц, например таблеток, предполагается использование обычных добавок, таких как наполнители, красители, полимерные связывающие агенты и т.п. Обычно можно использовать любую фармацевтически приемлемую добавку, которая не мешает действию активного соединения. Подходящие количества активных ингредиентов составляют, например, таблетку, содержащую от 5 до 50 мг мirtазапина и, обычно, от 5 до 100 мг SSRI. В конкретном примере получается таблетка, содержащая 15 мг мirtазапина и 20 мг флуоксетина. Количества SSRI, превышающие 100 мг, могут потребоваться в случае, если используются SSRI с низкой собственной активностью.

Подходящие носители, с которыми могут вводиться композиции, включают лактозу, крахмал, производные целлюлозы и т.п. или их смеси, которые используют в подходящих количествах.

В настоящее время фармацевтические композиции чаще выписывают пациенту в

"упаковках пациента", которые содержат лекарство на целый курс лечения в единой упаковке, обычно в ленточной упаковке с пластиковыми пузырями. Упаковки пациента обладают преимуществом перед традиционными рецептами, когда фармацевт отделяет часть лекарства, предназначенного для пациента, от массы лекарства, в том, что пациент всегда имеет доступ к инструкции, содержащейся в упаковке пациента, которая обычно теряется в традиционных рецептах. Включение инструкции в упаковку, как было показано, улучшает выполнение пациентом инструкций лечащего врача.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает упаковку, содержащую отдельные дозированные единицы, одна или более из которых содержат мirtазапин или его фармацевтически приемлемую соль и одна или более из которых содержат SSRI или его фармацевтически приемлемую соль. Дозированные единицы, содержащие мirtазапин (или его фармацевтически приемлемую соль) имеют подходящие количества активного ингредиента, например, от 5 до 50 мг мirtазапина, а также, например, от 10 до 30 мг SSRI. Упаковка содержит достаточное количество таблеток, капсул и т.п., чтобы лечить пациента в течение определенного периода времени, например, 2 недели, 1 месяц или 3 месяца.

Разумеется, пациентов можно лечить также, используя отдельные лекарственные формы, каждая из которых содержит мirtазапин или SSRI. Подобные отдельные лекарственные формы также можно помещать в описанные выше упаковки.

Настоящее изобретение включает также упаковку пациента, содержащую мirtазапин и SSRI и информационный вкладыш или инструкцию, содержащую указания по применению активных ингредиентов в комбинации.

Мirtазапин может получаться способом, описанным в патенте США 4062843, включенном в настоящий документ в качестве ссылки.

SSRI может получаться любым известным способом. Например, флуоксетин и его фармацевтически приемлемые соли могут получаться любым способом, известным специалистам, для изготовления соединений подобного строения. Обычно эти соединения получают способами, описанными в патенте США 4314081. Фармацевтические композиции, содержащие флуоксетин, описаны в патенте США 4194009. Содержание патентов США 4314081 и 4194009 включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1

Нарушение флуоксетином половой функции у крыс

Самцов крыс помещали в отдельные маленькие клетки. Наблюдение велось непрерывно. Вследствие лечения флуоксетином крысы имели в среднем $2,1 \pm 0,3$ спонтанных эрекции с эякуляцией. Эти сведения опубликованы Berendsen и Broekkamp, European J. Pharmacol. 135: 279-287, 1987.

Когда крыс лечили флуоксетином и

миртазапином, наблюдалось сильное и статистически значимое снижение частоты эрекции. Доза миртазапина 0,1 мг/кг достаточна для противодействия аномальному влиянию флуоксетина на половую функцию:

Средние величины получали от 11 крыс.

Флуоксетин 22 мг/кг подкожно (п/к): $2,1 \pm 0,3$ эрежий

Флуоксетин 22 мг/кг + миртазапин 0,1 мг/кг (п/к): $0,2 \pm 0,1$ эрежий

Флуоксетин 22 мг/кг + миртазапин 0,22 мг/кг (п/к): $0,4 \pm 0,2$ эрежий.

Пример 2

Ослабление эффекта подавления аппетита флуоксетином

Крыс помещали на 30 минут в клетку, где имелаась пища, которую крысы предпочитают. Они съедали по $14,5 \pm 1,8$ г (среднее из 7 крыс). Пища состояла из живых мучных червей.

Крысы, которых лечили 30 мг/кг флуоксетина п/к, съедали только $3 \pm 0,4$ г. Это является снижением на 80%. Когда такое же сравнение проводили при одновременном лечении 2 мг/кг миртазапина п/к, это снижение составляло только 40%. Это свидетельствует о явном и частичном противодействии миртазапина эффекту подавления аппетита флуоксетином.

Формула изобретения:

1. Комбинация, включающая миртазапин

или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из следующей группы: зимельдин, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, церикламин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиелин, сертралин, пароксетин и литоксетин.

3. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит миртазапин и флуоксетин.

4. Комбинация по любому из пп. 1-3 для лечения депрессии.

5. Комбинация по любому из пп. 1-3, находящаяся в упаковке, содержащей отдельные дозированные единицы, одна или более из которых содержит миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль, и одна или более из которых содержит селективный ингибитор обратного захвата серотонина или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно флуоксетин.

6. Фармацевтическая композиция, включающая комбинацию по любому из пп. 1-3 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

7. Способ лечения пациентов, страдающих депрессией путем введения терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-3 или композиции по п. 6.

RU 2 1 8 1 2 8 7 C 2

RU 2 1 8 1 2 8 7 C 2